

JP7082146

Publication Title:

AGENT FOR ALLEVIATING DEMENTIA

Abstract:

Abstract of JP7082146

PURPOSE:To obtain an agent for alleviating dementia free from side effects, suppressing cerebral function disorder caused by brain ischemia, such as slow neurocyte necrosis of brain, rapidly improving space perception disorder. **CONSTITUTION:**This agent for alleviating dementia comprises docosahexaenoic acid which is an unsaturated aliphatic acid much contained in an excitable member of brain and retina and is known to have inhibitory action on arachidonic acid cascade as an active ingredient. The agent for alleviating dementia is orally or parenterally administered. A solid preparation such as powder, granule or tablet and a liquid preparation such as syrup or elixir may be cited as the oral medicine and injection as the parenteral medicine. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-82146

(43) 公開日 平成7年(1995)3月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/20	A A M	9454-4C		
C 0 7 C 57/03		9356-4H		

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平6-115750

(22) 出願日 平成6年(1994)5月30日

(31) 優先権主張番号 特願平5-201967

(32) 優先日 平5(1993)7月23日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所

東京都千代田区丸の内1丁目11番1号

(72) 発明者 矢澤 一良

神奈川県相模原市鶴野森571

(72) 発明者 藤原 道弘

福岡県福岡市中央区鳥飼1丁目7-1

(54) 【発明の名称】 抗痴呆薬

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、脳虚血により生じる脳機能障害、例えば、脳の遅発性神経細胞壊死を抑制し、また空間認知障害を速やかに改善する副作用のない抗痴呆薬を提供することにある。

【構成】 ドコサヘキサエン酸を有効成分として含有することを特徴とする抗痴呆薬。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ドコサヘキサエン酸を有効成分として含有することを特徴とする抗痴呆薬。

【請求項2】 抗痴呆薬が脳機能障害予防及び改善薬である請求項1に記載の抗痴呆薬。

【請求項3】 脳機能障害予防及び改善薬が脳虚血による脳機能障害予防及び改善薬である請求項2に記載の抗痴呆薬。

【請求項4】 脳機能障害予防及び改善薬が脳の遅発性神経細胞壊死予防及び改善薬である請求項2に記載の抗痴呆薬。 10

【請求項5】 脳の遅発性神経細胞壊死予防及び改善薬が脳虚血による遅発性神経細胞壊死予防及び改善薬である請求項4に記載の抗痴呆薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は脳虚血による脳機能障害を抑制し、それに伴う痴呆症状を改善する抗痴呆薬に関し、更に詳しくは、ドコサヘキサエン酸を有効成分として含有することを特徴とする抗痴呆薬に関するものである。 20

【0002】

【従来技術】 近年の人口の高齢化に伴い、痴呆症に対する薬剤の開発は医学的にも社会的にもますます重要な課題となっている。従来種々の薬剤が抗痴呆薬として開発されてきたが、より優れた抗痴呆薬に対する期待は大きい。ドコサヘキサエン酸は脳や網膜の興奮性膜に多く含まれている不飽和脂肪酸で、アラキドン酸カスケードを阻害する作用を有していることが知られている。脳虚血による細胞障害に、このアラキドン酸カスケードの代謝物も関与していると考えられているが、まだ明らかにはされていない。また上記のほか、ドコサヘキサエン酸は幾つかの有用な生理作用を有することが知られており、例えば、脳機能改善組成物、学習能力増強剤、記憶力増強剤、痴呆予防剤、痴呆治療剤、または脳機能改善効果を有する機能性食品（特開平2-49723号）、コリン作動性薬剤（特開平1-279830号）、血栓症治療剤（特開昭57-35512号）等の特許出願がなされている。これらの中で、特開平2-49723号はドコサヘキサエン酸による学習能力や記憶力の増強及び血小板凝集の抑制作用を明らかにしているにすぎない。また、特開平1-279830号はドコサヘキサエン酸によりコリンエステラーゼ阻害剤であるフィソスチグミンの脳への送達量が増加することに関するものである。 30

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、脳虚血により生じる脳機能障害、例えば、脳の遅発性神経細胞壊死を抑制し、また空間認知障害を速やかに改善する副作用のない抗痴呆薬を提供することにある。

【0004】

2

【課題を解決するための手段】 本発明者らはラットの一過性の前脳虚血によって誘発される空間認知障害について、Pulsinelli & Brierlyらの4血管結紮を用い鋭意検討を重ねた結果、ドコサヘキサエン酸の慢性投与が海馬と線状体、特に海馬の低酸素による細胞障害を予防するという新たな知見に基づき、本発明を完成した。すなわち、本発明の抗痴呆薬は脳虚血によって生じる痴呆症、多発梗塞性痴呆、脳血管性痴呆、脳機能障害による痴呆、ならびにこれらの痴呆に随伴する症候に適用される。

【0005】 本発明に用いるドコサヘキサエン酸とは、遊離酸をはじめ、その塩、エステル、グリセリド、リン脂質、コリン化合物、アスコルビン酸化合物、アミノ酸化合物等を意味するものである。このドコサヘキサエン酸を含む油としては、好ましくは総脂肪酸中のドコサヘキサエン酸（遊離酸として）の占める割合が10%以上のものが良く、このようなものの例を上げるとイワシ、サバ、アジ、サケ、サンマなどの青背魚より抽出した魚油、マグロやカツオなどの大型海産魚の眼窩脂肪由来の魚油、微生物由来の油脂、オキアミ油、タラやイカ肝臓より抽出した海産物由来の油脂などが好ましい例として挙げられる。

【0006】 本発明の抗痴呆薬は治療のために経口的あるいは非経口的に投与することができる。経口投与剤としては散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤などの固形製剤あるいはシロップ剤、エリキシル剤などの液状製剤とすることができる。また、非経口投与剤として注射剤とすることができる。これらの製剤は活性成分に薬理学的、製剤学的に認容される製造助剤を加えることにより常法に従って製造される。更に公知の技術により持続性製剤とすることも可能である。当該製造助剤を用いる場合は、本発明の抗痴呆薬中のドコサヘキサエン酸（遊離酸として）の配合量は通常は10~100重量%、好ましくは50~100重量%である。

【0007】 上記製造助剤としては、内服用製剤（経口剤）、注射用製材（注射剤）、粘膜投与剤（パッカ、トローチ、坐剤等）、外用剤（軟膏、貼付剤等）などの投与経路に応じた適当な製剤用成分から使用される。

【0008】 例えば、経口剤および粘膜投与剤にあっては、賦形剤（例：澱粉、乳糖、結晶セルロース、乳糖カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸）、崩壊剤（例：カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、滑沢剤（例：ステアリン酸マグネシウム、タルク）、コーティング剤（例：ヒドロキシエチルセルロース、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン）、矯味剤などの製剤用成分が使用される。顆粒剤を製造するには湿式又は乾式造粒し、錠剤を製造するにはこれらの散剤及び顆粒剤をそのままあるいはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これ 50

らの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルコポリマーなどの腸溶性基剤で被覆して腸溶性製剤、あるいはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製造するには散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、活性成分をグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆し軟カプセル剤とすることができる。経口投与用の液状製剤を製造するには活性成分と白糖、ソルビトール、グリセリンなどの甘味剤とを水に溶解して透明なシロップ剤、更に精油、エタノールなどを加えてエリキシル剤とするか、アラビアゴム、トラガント、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどを加えて乳剤又は懸濁剤としてもよい。これらの液状製剤には所望により矯味剤、着色剤、保存剤などを加えてもよい。

【0009】また注射剤にあっては、水性注射剤を構成し得る溶解剤ないし溶解補助剤（例：注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール）、懸濁化剤（例：ポリソルベート80などの界面活性剤）、pH調整剤（例：有機酸またはその金属塩）、安定剤などの製剤用成分が使用される。注射剤を製造するには活性成分を必要に応じ塩酸、水酸化ナトリウム、乳剤、乳酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのpH調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤とともに注射用蒸留水に溶解し、無菌濾過してアンブルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空中凍結乾燥し、用時溶解型の注射剤としてもよいし、活性成分にレシチン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射用乳剤とすることもできる。

【0010】さらに外用剤にあっては、水性ないし油性の溶解剤ないし溶解補助剤（例：アルコール、脂肪酸エステル類）、粘着剤（例：カルボキシビニルポリマー、多糖類）、乳化剤（例：界面活性剤）などの製剤用成分が使用される。直腸投与剤を製造するには活性成分及びカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジ及びモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの坐剤用基剤とを加温して熔融し型に流しこんで冷却するか、活性成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解したのちゼラチン膜で被覆すればよい。皮膚外用剤を製造するには活性成分を白色ワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて必要ならば加温して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合したのちポリエチレンなどの不織布に展延してテープ剤とする。吸入剤を製造するには活性成分をフロンガスなどの噴射剤に溶解又は分散して耐圧容器に充填しエアゾール剤とする。

【0011】その他、上記構成を有する本発明の抗痴呆薬は、公知の製造法、例えば日本薬局方第10版製剤総則記載の方法ないし適当な改良を加えた方法によっても製造することができる。以下、本発明を実施例により詳細に説明する。

【0012】

【実施例】

試験例1

試験には7週齢Wistar系雄性ラット（体重280-300g）を用い、空間認知獲得のための訓練には高架式8方向放射状迷路を用いた。8方向への入口を閉じた中央プラットフォームにラットを入れ、入口を開放し測定を行った。ラットが8方向の先端にある餌を全部の取り終えるか、測定開始後10分を経過した時点を試行終了とし、1日1試行を行った。8方向に初めて訪れた数を正選択数及び一度訪れた方向に2回以上訪れた時の総数を誤選択数とした。空間認知獲得の認定は、ラットの訓練の最後の3試行を連続して正選択数が7以上を示し誤選択数が1以下示したものの、あるいは最後の訓練前の5試行内において正選択数が7以上を示し誤選択数が4以下を4試行示し、かつ最後の試行で正選択数が7以上で誤選択数が1以下を示したものとした。このラットを空間認知獲得ラットとしてPulsinelli & Brierlyらの方法に従い、椎骨動脈を両側性に電気焼灼切断した。ラットが椎骨動脈焼灼手術の影響から回復したことを確認後、両側総頸動脈を結紮用クリップを用いて10分間結紮した。結紮後、正向反射の消失しなかったラットは実験から除外した。再生試行の実験は血流再開から24時間後から7日間1日1試行を行った。試験中のドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の投与量はラットの体重当たり1mg/kgとし、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕は精製水で使用直前に希釈して使用した。総頸動脈結紮前に2日間および結紮後7日間は食餌を与えて1-2時間後に希釈調整した溶液を経口投与し、結紮当日のみ総頸動脈結紮1時間前に経口投与した。誤選択数および正選択数の結紮後5日間の試験結果を表1（図1）、表2（図2）に示す。試験結果はn=5の平均値により示した。

【0013】

【表1】

	血流再開後（日）の誤選択数				
	1	2	3	4	5
虚血コントロール	7.0	6.2	4.1	3.0	1.6
DHA 1mg/kg	5.2	6.0	2.5	2.5	1.5

訓練最後の3試行の誤選択数 0.4

【0014】

【表2】

	5 血流再開後（日）の正選択数				
	1	2	3	4	5
虚血コントロール	5.8	6.3	6.7	6.8	7.2
DHA 1mg/kg	6.8	6.7	6.9	7.4	7.7

訓練最後の3試行の正選択数 7.8

【0015】総頸動脈結紮前にドコサヘキサエン酸を1 mg/kg 21回投与では、誤選択については対照との有意な差が認められないが、正選択において改善の傾向が認められた。

【0016】試験例2

ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の投与量をラットの体重当たり10 mg/kg とした他は、試験例1と同様に行った。その結果を図3、図4に示した。ドコサヘキサエン酸10 mg/kg 21回投与では改善の傾向が認められた。

【0017】試験例3

ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の投与量をラットの体重当たり100 mg/kg とした他は、試験例1と同様に行った。その結果を図5、図6に示した。ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕を100 mg/kg 21回投与では虚血24時間後の空間認知障害に対して改善効果は認められなかったがその後の空間認知障害の回復過程は正選択においても、誤選択においても有意に早かった。

【0018】試験例4

ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の投与量をラットの体重当たり200 mg/kg とした他は、試験例1と同様に行った。その結果を図7、図8に示した。ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕を200 mg/kg 21回投与では100 mg/kg 21回投与の場合と同様に虚血24時間後の空間認知障害に対して改善効果は認められなかったがその後の空間認知障害の回復過程は正選択においても、誤選択においても有意に早かった。

【0019】試験例5

血清中での乳酸脱水素酵素（LDH）の変動はある特定の疾患を反映するとは限らないが、この値の上昇は、例えば急性心筋梗塞や脳血栓等の疾患を予想するとができるとされており、一般に無酸素状態での細胞障害の目安となる。試験には7週齢Wistar系雄性ラット（体重280-300g）を用い、酸素圧低下中、ラットの両側総頸動脈を結紮用クリップを用いて結紮し、0～30分間、30～60分間、及び再灌流後0～30分間の海馬のLDH活性を測定した。試験中のドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の投与量はラットの体重当たり100 mg/kg とし、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕は精製水で使用前に希釈して使用した。総頸動脈結紮前に21日間食餌を与えて1-2時間

後に希釈調整した溶液を経口投与し、結紮当日のみ総頸動脈結紮1時間前に経口投与した。LDHの測定はドイツ臨床化学会（GSCC）の勧告案に基づく、LDHモノテスト（和光純薬製、製品番号1087 592）を用いて行い、LDH活性は酸素圧低下直前の10分間のLDH活性を100として、図9に示した。総頸動脈結紮前にドコサヘキサエン酸を100 mg/kg 21回投与では、比較対照との間に結紮後0～30分における海馬LDH活性に差はないが、結紮後30～60分において、また再灌流後0～30分後において、対照群と比較してDHA投与群では有意な海馬LDH活性の低下が見られた。このことは、低酸素圧下での結紮による海馬の細胞障害をDHAは有意に抑制していることを示し、また空間認知障害の回復を早める改善作用を有することを示している。

【0020】

【図面の簡単な説明】

【図1】は、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の経口投与量をラットの体重当たり1 mg/kg とした場合の結紮後5日間の誤選択数を示す。なお、棒グラフは訓練最後の3試行の誤選択数（0.4）を示す。

【図2】は、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の経口投与量をラットの体重当たり1 mg/kg とした場合の結紮後5日間の正選択数を示す。なお、棒グラフは訓練最後の3試行の正選択数（7.8）を示す。

【図3】は、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の経口投与量をラットの体重当たり10 mg/kg とした場合の結紮後5日間の誤選択数を示す。なお、棒グラフは訓練最後の3試行の誤選択数（0.8）を示す。

【図4】は、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の経口投与量をラットの体重当たり100 mg/kg とした場合の結紮後5日間の正選択数を示す。なお、棒グラフは訓練最後の3試行の正選択数（7.6）を示す。

【図5】は、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の経口投与量をラットの体重当たり100 mg/kg とした場合の結紮後5日間の誤選択数を示す。なお、棒グラフは訓練最後の3試行の誤選択数（0.6）を示す。

【図6】は、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の経口投与量をラットの体重当たり100 mg/kg とした場合の結紮後5日間の正選択数を示す。なお、棒グラフは訓練最後の3試行の正選択数（7.4）を示す。

【図7】は、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純度97%〕の経口投与量をラットの体重当たり200 mg/kg とした場合の結紮後5日間の誤選択数を示す。なお、棒グラフは訓練最後の3試行の誤選択数（0.5）を示す。

【図8】は、ドコサヘキサエン酸〔エチルエステル、純

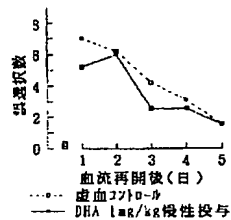
7

度97%)の経口投与量をラットの体重当たり200mg/kgとし場合の結果後5日間の正選択数を示す。なお、棒グラフは訓練最後の3試行の正選択数(7.7)を示す。

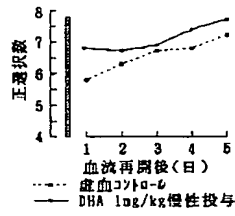
8

【図9】は、酸素圧低下直前の10分間のLDH活性を100として、酸素圧低下、0~30分間、30~60分間、及び再灌流、0~30分間の背側海馬のLDH活性を示す。

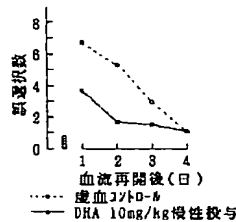
【図1】



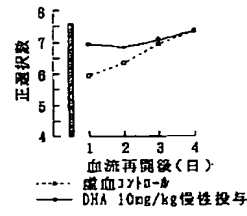
【図2】



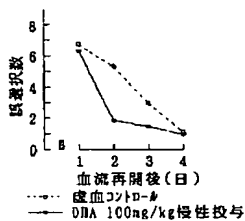
【図3】



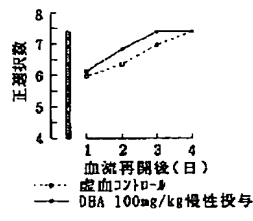
【図4】



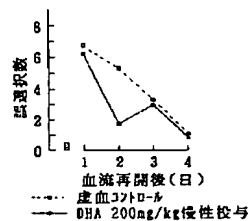
【図5】



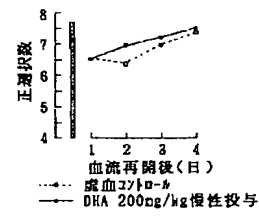
【図6】



【図7】



【図8】



【図9】

